

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-9114

(43) 公開日 平成5年(1993)1月19日

| (51) Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|------|---------|-----|--------|
| A61K 31/12 | ADP | 8413-4C | | |
| | ABL | 8413-4C | | |
| | ABX | 8413-4C | | |
| | ACV | 8413-4C | | |
| | AED | 8413-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1 (全3頁)

(21) 出願番号 特願平3-211973

(22) 出願日 平成3年(1991)8月23日

(31) 優先権主張番号 特願平2-228749

(32) 優先日 平2(1990)8月29日

(33) 優先権主張国 日本(JP)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号

(72) 発明者 早川 道彦

愛知県名古屋市中区清水5丁目27番地2

(72) 発明者 池田 衡

大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-7
12号

(74) 代理人 弁理士 岩田 弘 (外4名)

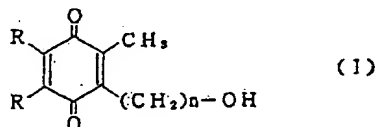
(54) 【発明の名称】 糖尿病性合併症の予防・治療剤

(57) 【要約】

炎、壊疽などの糖尿病性合併症に有用である。

【構成】 一般式

【化1】



【式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のプタジエニレン基を示し、nは4~22の整数を示す。】で表される化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分とする糖尿病患者体内で糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する糖尿病性合併症の予防・治療剤。

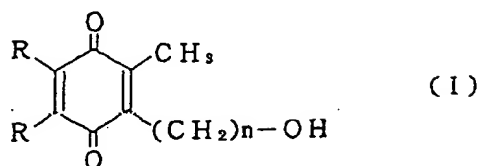
【効果】 一般式 (I) で表される化合物またはそのヒドロキノン体を含有してなる糖尿病性合併症の予防・治療剤は毒性が低く、安全であり、糖尿病患者における糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する腎症、網膜症、神経障害、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



【式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4～22の整数を示す。】で表される化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分とする糖尿病患者体内で糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する糖尿病性合併症の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、糖尿病性合併症の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】一般に糖尿病患者では高血糖による非酵素的な蛋白の糖化が亢進しており、一方動脈硬化、腎症、網膜症など種々の糖尿病性合併症が引き起こされる。これらの合併症はスーパーオキシドによる血管内皮細胞障害に起因する可能性が考えられている。しかしながら、糖化蛋白が多いこととスーパーオキシドの生成との関係は解明されていない。

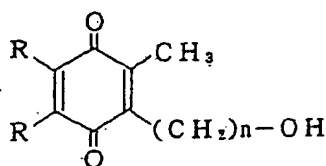
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らはこのような観点から、スーパーオキシド産生機構およびスーパーオキシド産生抑制剤につき鋭意研究を行った結果、糖化蛋白の自動酸化によりスーパーオキシドが生成すること、および一般式(I)で表される1,4-ベンゾキノン類およびそのヒドロキノン体がスーパーオキシド産生抑制作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式

【化2】



【式中、Rはそれぞれメチル基またはメトキシ基を示すか、または2個のRが結合して一個のブタジエニレン基を示し、nは4～22の整数を示す。】で表される化合物またはそのヒドロキノン体を有効成分とする糖尿病患者体内で糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因

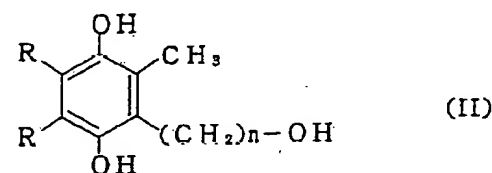
2

する糖尿病性合併症の予防・治療剤、に関する。

【0005】前記一般式(I)で表される化合物中nは7～15が好ましく、9～13がより好ましい。一般式(I)で表される化合物の代表例としてはイデベノン[2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-(10-ヒドロキシデシル)-1,4-ベンゾキノン]が挙げられる。

【0006】前記一般式(I)で表される化合物のヒドロキノン体は一般式

【化3】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物である。なお、一般式(I)で表される化合物とそのヒドロキノン体(II)とは生理的条件下で相互変換しうることから、これらの化合物は薬理学的に互いに等価化合物として考えられるものである。一般にヒドロキノン体(II)は、化学的に酸化されやすいため、キノン化合物(I)の方が取り扱い易い。

【0007】前記一般式(I)で表される化合物を上記したような糖尿病性合併症の予防・治療剤として用いるにあたっては、自体公知の方法にしたがってたとえば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、座剤など種々の剤型で、糖尿病患者に経口的もしくは非経口的に投与する。投与量は対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人においては、経口投与の場合、一日につき0.1mg～500mg、好ましくは5mg～200mgである。

【0008】本発明の糖尿病性合併症の予防・治療剤は糖尿病患者における糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因するたとえば腎症、網膜症、神経障害、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩炎、壊疽などの予防・治療に用いられる。

【0009】

【実施例】以下の実験例および実施例により、本発明の作用および実施態様を具体的に説明する。

実験例1

精製ヒトフィブリノーゲンをグルコースとともに懸置し糖化フィブリノーゲンを作製した。これにイデベノンを加え、スーパーオキシドの生成量を見るためチトクロームC法により波長550nm、37℃、10分間における吸光度変化を測定した。対照として、イデベノンを用いないで、また非糖化フィブリノーゲンのみを用いて同様のテストを行った。結果は(表1)に記載のとおりである。

【表1】

50

| | スーパーオキシド量 (550nmにおける吸光度変化) | |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| | 10分後 | 20分後 |
| 非糖化フィブリノーゲン (300mg/dL) | 0.0062 ±0.0033 | 0.0070 ±0.0042 |
| 糖化フィブリノーゲン (フィブリノーゲンとして300mg/dL) | 0.0125 ±0.0041 | 0.0186 ±0.0040 |
| 糖化フィブリノーゲン +イデベノン(300ng/mg/L) | 0.0010 ±0.0010 | 0.0020 ±0.0012 |

非糖化フィブリノーゲンに比べて糖化フィブリノーゲンではスーパーオキシドの生成が多く、またイデベノンの添加により、スーパーオキシドの生成が抑制された。

【0010】実験例2

4週齢の雌性KKA⁺マウス¹⁾に0.05%のイデベノンを含むC₁D₂粉末飼料(日本クレア社製)を4週間与え、24時間蓄尿し、尿中へ排泄されたアルブミン量を求めた。結果は〔表2〕に記載のとおりである。

10 【表2】

| 被検化合物 | 投与量 mg/kg/日 | 体重 g | 血糖 mg/dL | 尿中排泄量 | | |
|-------|----------------|--------------|-------------|--------------------|------------------|----------------|
| | | | | 総蛋白 (P) mg/8 | 767ミノ(A) mg/8 | A/P (%) |
| 対照群 | 0 | 39.2 ±2.3 | 380 ±81 | 47.6 ±13.9 | 9.61 ±3.00 | 20.3 ±4.1 |
| イデベノン | 90 ±14 | 39.5 ±2.1 | 397 ±69 | 45.3 ±12.7 | 6.57* ±3.71 | 13.9** ±3.5 |

Mean±SD. (例数:12匹) *P<0.05. **P<0.01
投与量は摂取量から求めた。

- 1) KKA⁺マウスは4週齢後、高血糖・尿糖陽性などの重篤な糖尿病状態の発現に加えて、糖尿病性腎症を発症し〔ブレイン ヴェッセルズ(Brain vessels)、24巻、297頁(1987)〕、顕著なアルブミン尿を示す。

被検化合物はKKA⁺マウスにおける高血糖の発症と体重増加に影響することなく、尿中アルブミン排泄量および尿中アルブミン/総蛋白比を減少させた。

【0011】製剤例1

- (1) イデベノン 20g
(2) 乳糖 198g
(3) トウモロコシ澱粉 40g
(4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1)、(2) および15gのトウモロコシ澱粉から作ったペーストとともに顆粒化し、これに10gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮

30 して、錠剤一錠当たり(1)20mgを含有する直径5mmの錠剤1000個を製造した。

【0012】

【発明の効果】本発明において用いられる一般式(I)で表される化合物またはそのヒドロキノン体を含有してなる糖尿病性合併症の予防・治療剤は毒性が低く、安全であり、糖尿病患者における糖化蛋白から生じるスーパーオキシドに起因する腎症、網膜症、神経障害、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩炎、壊疽などの糖尿病性合併症に有用である。